



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

20 JUIN 2003

Fait à Paris, le _____

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE', is enclosed within a stylized oval-shaped line.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260899

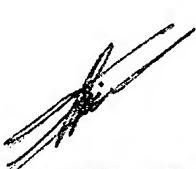
REMISE 23 OCT 2002 DATE 75 INPI PARIS LIEU 0213194 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 23 OCT. 2002		<small>Réserve à l'INPI</small> <p>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</p> <p>LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE</p>	
Vos références pour ce dossier <small>(facultatif) 70097</small>			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> <small>Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale</small> <input type="checkbox"/> <small>Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale</small> <input type="checkbox"/>		<small>N°</small> Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <small>N°</small> Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <small>N°</small> Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de l'imidazoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		LES LABORATOIRES SERVIER	
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES	Réserve à l'INPI
DATE	29 OCT 2002
LIEU	75 INPI PARIS
0213194	
N° D'ENREGISTREMENT	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 W /260399

6 MANDATAIRE	
Nom RIVIERE	
Prénom François	
Cabinet ou Société LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	
Adresse	Rue 12, Place de La Défense
	Code postal et ville 92415 COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone (facultatif) 01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)	
7 INVENTEUR (S)	
Les inventeurs sont les demandeurs <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE	
Etablissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance	
Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	
François RIVIERE, Ingénieur Brevets	
VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
L. MARIELLO	

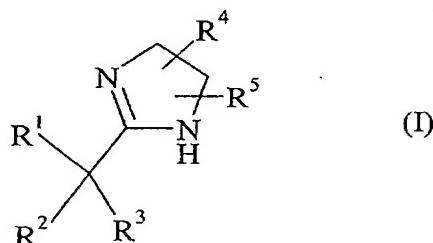
L'invention concerne de nouveaux dérivés de l'imidazoline, leur procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Sur le plan des structures chimiques, la littérature fournit de très nombreux exemples de dérivés de l'imidazoline. Ils ont été notamment décrit pour leur utilisation en thérapeutique.

Par exemples, des dérivés imidazoline sont connus comme ayant des propriétés cardiotoniques (GB 119/963), stimulantes α -adrénergiques (Eur. J. Med. Chem., 1989, 24(6), 619, J. Pharmacobio. Dyn., 1986, 9(4), 395), antidépressives et antiinflammatoires (US 3932-431), antihyperglycémiantes et antidiabétiques (EP 924209, EP 1145717, EP 288978, JP 04178381 et WO 0238559) ou pouvant traiter des pathologies liées aux récepteurs imidazoline (EP 846688).

La demanderesse a présentement découvert de nouveaux dérivés imidazoline de structure originale cycloalkylimidazoline lui conférant des propriétés antidiabétiques dépourvu d'effets secondaires, du fait de l'absence d'inhibition de recapture de sérotonine.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



15

dans laquelle :

- R¹ représente un groupement hétéroaryle éventuellement substitué,
 - R² représente un groupement cycloalkyle éventuellement substitué,
 - R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
 - R⁴ et R⁵, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, R¹⁰—C(X)—R¹¹—,
- R¹⁰—Y—C(X)—R¹¹—, R¹⁰—C(X)—Y—R¹¹—, R¹⁰—Y—R¹¹— ou

20

$R^{10}—S(O)_n—R^{11}$,

avec :

- R^{10} représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
- R^{11} représentant une liaison, ou un groupement alkylène, alkénylène ou alkynylène,
- X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR^{12} où R^{12} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- Y représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement amino ou alkylamino, et
- n représentant un entier compris inclusivement entre 1 et 2,

10 leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

15 - le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,

- le terme "alkylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifié, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,

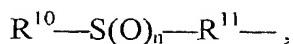
20 - le terme "alkénylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,

- le terme "alkynylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,

- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,

25 - le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chainons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicycle 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et

30 - le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicycle hydrocarboné comportant de 3 à 10 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations.



avec :

- R^{10} représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
- R^{11} représentant une liaison, ou un groupement alkylène, alkénylène ou alkynylène,
- 5 - X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR^{12} où R^{12} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- Y représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement amino ou alkylamino, et
- n représentant un entier compris inclusivement entre 1 et 2,

- 10 leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 15 - le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkénylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- 20 - le terme "alkynylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- 25 - le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicycle 1, 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicyclette hydrocarboné comportant de 3 à 30 10 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations.

- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions cycloalkyle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

5

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, 10 lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

10

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

15

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

Un autre aspect avantageux concerne les composés de formule (I) pour lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène.

Le groupement alkyle préféré de l'invention pour les groupements R^4 et/ou R^5 est le groupement méthyle.

20

Les groupements cycloalkyle préférés de l'invention sont les groupements cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle et plus particulièrement le groupement cyclohexyle.

Les groupements hétéroaryle préférés de l'invention sont les groupements aromatique à 5 ou 6 chaînons tels que les groupements furanyle, thiènyle, pyrrolyle, ou pyridyle et plus particulièrement thiènyle.

- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions cycloalkyle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

5 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, 10 lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...

15 Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

Un autre aspect avantageux concerne les composés de formule (I) pour lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène.

Le groupement alkyle préféré de l'invention pour les groupements R^4 et/ou R^5 est le groupement méthyle.

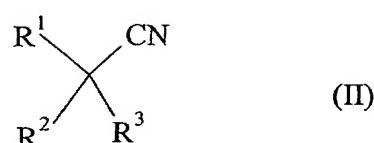
20 Les groupements R^2 préférés de l'invention sont les groupements cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle, éventuellement substitué par un groupement alkyle, et plus particulièrement le groupement cyclohexyle.

Les groupements hétéroaryle préférés de l'invention sont les groupements aromatique à 5 ou 6 chaînons tels que les groupements furanyle, thiényle, pyrrolyle, ou pyridyle et plus particulièrement thiényle.

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels, R¹ représente un groupement hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitués, R² représente un groupement cyclohexyle éventuellement substitué par un groupement alkyle, R³ représente un atome d'hydrogène, R⁴ et R⁵, identiques ou différents, 5 représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

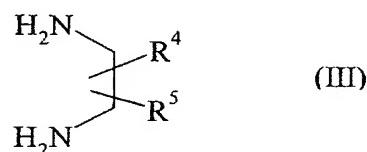
Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement le 2-[cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole et son tautomère le 2-[cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-5-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), 10 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R¹, R² et R³ sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (II) qui se condensent à la diamine (III) :



15 dans laquelle R⁴ et R⁵ sont tels que définis dans la formule (I)

pour conduire en présence de catalyseur approprié aux composés de formule (I),

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,

- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,

20 - que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base

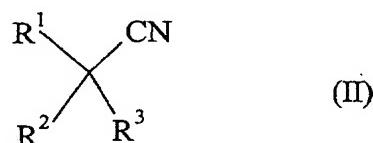
Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels, R¹ représente un groupement hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitués, R² représente un groupement cyclohexyle ou cycloheptyle éventuellement substitué par un groupement alkyle, R³ représente un atome d'hydrogène, R⁴ et R⁵, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle.

5

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement le 2-[cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1H-imidazole et son tautomère le 2-[cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-5-méthyl-4,5-dihydro-1H-imidazole.

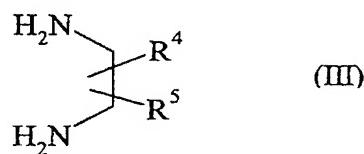
10

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R¹, R² et R³ sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (II) qui se condensent à la diamine (III) :



15

dans laquelle R⁴ et R⁵ sont tels que définis dans la formule (I)

pour conduire en présence de catalyseur approprié aux composés de formule (I),

20

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base



pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu

- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements carbonyles, thiocarbonyles, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) et (III) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
- que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

Les composés montrent notamment une excellente activité dans la réduction des taux de glucose sanguin. Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique dans le traitement et/ou la prophylaxie des hyperglycémies, dyslipidémies, et plus particulièrement dans le traitement des diabètes non insulino dépendants de type II, de l'obésité, de l'intolérance au glucose, et des complications diabétiques en particulier au niveau cardiovasculaire.

L'activité de ces composés est également recommandée pour le traitement et/ou la prophylaxie d'autres maladies incluant le diabète de type I, les hypertriglycéridémies, le syndrome métabolique, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies chez le diabétique, les hyperlipidémies et l'hypercholestérolémie.

Les composés de la présente invention possédant de surcroît une très faible affinité sur les sites de récepteur de la sérotonine, ils sont faiblement toxiques, contrairement à ceux de l'art antérieur.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les

suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par des techniques spectroscopiques et spectrométriques usuelles.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Le nom des composés exemplifiés ci après sous-entend aussi leur tautomère, par exemple le 2-[cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole et son tautomère le 2-[cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-5-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole.

PROTOCOLE GENERAL A : synthèse des dérivés cycloalkyldène acetonitriles
(PREPARATIONS 1 à 6) :

15

20

On ajoute 0,1 mole de dérivé acetonitrile à une solution de 0,1 mole d'éthylate de sodium dans 50 ml d'éthanol puis on introduit 0,1 mole de dérivé cétonique. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 4 heures, la solution obtenue est ensuite concentrée sous pression réduite jusqu'à la moitié du volume initial puis versée dans 200 ml d'eau. Après extraction à l'éther, les fractions éthérées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé. Le produit ainsi obtenu sera utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

PROTOCOLE GENERAL B : réduction des composés nitrés (PREPARATIONS 7 à 12)

On ajoute à une solution de 0,05 mole de composés de Préparation 1-6 dans 100 ml d'éthanol, 0,125 mole de borohydrure de sodium. La solution est chauffée au reflux de l'éthanol pendant 24 heures, l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 500 ml d'eau et extrait à l'éther. Le produit souhaité est obtenu après séchage sur sulfate de magnésium de la phase organique et évaporation de l'éther. Le produit ainsi obtenu sera utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

PREPARATION 1 : Cyclopentylidène(3-thiènyle)acétonitrile

10 On obtient l'intermédiaire attendu à partir du 3-thiènyleacétonitrile et de la cyclopentanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 2 : Cyclohexylidène(2-thiènyle)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du 2-thiènyleacétonitrile et de la cyclohexanone, comme décrit dans le protocole général A.

15 **PREPARATION 3 : Cyclohexylidène(3-thiènyle)acétonitrile**

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du 3-thiènyleacétonitrile et de la cyclohexanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 4 : (4-Méthylcyclohexylidène)(3-thiènyle)acétonitrile

20 On obtient l'intermédiaire attendu à partir du 3-thiènyleacétonitrile et de la 4-méthylcyclohexanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 5 : Cycloheptalidène(3-thiènyl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du 3-thiènylacétonitrile et de la cycloheptanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 6 : Cyclohexylidène(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)acétonitrile

- 5 On obtient l'intermédiaire attendu à partir du (1-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)acétonitrile et de la cyclohexanone, comme décrit dans le protocole général A.

PREPARATION 7 : Cyclopentyl(3-thiènyl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 1, comme décrit dans le protocole général B.

10 PREPARATION 8 : Cyclohexyl(2-thiènyl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 2, comme décrit dans le protocole général B.

PREPARATION 9 : Cyclohexyl(3-thiènyl)acétonitrile

- 15 On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 3, comme décrit dans le protocole général B.

PREPARATION 10 : (4-Méthylcyclohexyl)(3-thiènyl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 4, comme décrit dans le protocole général B.

PREPARATION 11 : Cycloheptyl(3-thiènyl)acétonitrile

On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 5, comme décrit dans le protocole général B.

PREPARATION 12 : Cyclohexyl(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)acétonitrile

- 5 On obtient l'intermédiaire attendu à partir du composé de la préparation 6, comme décrit dans le protocole général B.

PREPARATION 13 : Cyclohexyl(pyridin-2-yl)acétonitrile

On ajoute 0,1 mole de 2-pyridylacétonitrile dans 10 ml de benzène à une suspension de 0,011 mole d'amidure de sodium dans 15 ml de benzène anhydre. Le milieu réactionnel est 10 chauffé à reflux pendant 3 heures. On laisse ensuite revenir la solution à température ambiante pour pouvoir additionner goutte à goutte 0,1 mole de bromocyclohexane puis la solution est de nouveau au reflux portée à reflux pendant 8 heures.

Le mélange est refroidi et 50 ml d'eau sont additionnés pour éliminer l'excès d'amidure de sodium. La phase organique est extraite, séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est 15 évaporé sous pression réduite.

PROTOCOLE GENERAL C : synthèse des composés des EXEMPLES 1 à 12 :

On dissout 0,02 mole composés des préparations 7 à 13 dans 25 ml du dérivé diaminé choisi, on ajoute une quantité catalytique de pentasulfure de phosphore (0,5 g, 0,001 mole). Le mélange est porté à reflux pendant 5 heures. La solution des ensuite versée dans 50 ml 20 d'eau et extraite avec 2 fois 50 ml de dichlorométhane. Après évaporation du solvant, le produit est recristallisé dans un minimum d'acétonitrile.

EXAMPLE 1 : 2-[Cyclopentyl(3-thiènyl)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 7, et de la 1,2-

éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 157°C.

EXEMPLE 2 : 2-[Cyclohexyl(2-thiènyle)méthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 8, et de la 1,2-éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 155°C.

EXEMPLE 3 : 2-[Cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 9, et de la 1,2-éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 182°C.

**EXEMPLE 4 : 2-[Cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole,
énanthiomère 1**

En séparant par chromatographie chirale le composé précédemment décrit dans l'exemple 3, un des énanthiomères est isolé.

**EXEMPLE 5 : 2-[Cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole,
énanthiomère 2**

En séparant par chromatographie chirale le composé précédemment décrit dans l'exemple 3, l'autre énanthiomère est isolé.

EXEMPLE 6 : 2-[Cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1H-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 9, et de la 1,2-propanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 155°C.

EXEMPLE 7 : 2-[Cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 9, et de la 2-méthyl-1,2-propanediamine, suivant le protocole général C.

5 *Point de fusion* : 162°C.

EXEMPLE 8 : 2-[(4-Méthylcyclohexyl)(3-thiènyle)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 10, et de la 1,2-éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 168°C.

10 **EXEMPLE 9 : 2-[Cyclohexyl(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole**

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 12, et de la 1,2-éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 120°C.

15 **EXEMPLE 10 : 2-[Cyclohexyl(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]pyridine**

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 13, et de la 1,2-éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 116°C.

EXEMPLE 11 : 2-[Cycloheptyl(3-thiènyle)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

20 On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 11, et de la 1,2-éthanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 155°C.

EXEMPLE 12 : 2-[Cycloheptyl(3-thiènyle)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole

On obtient le composé du titre à partir du composé de la Préparation 11, et de la 1,2-propanediamine, suivant le protocole général C.

Point de fusion : 125°C.

5

ETUDE PHARMACOLOGIQUE**EXEMPLE A : Activité hypoglycémiant**

L'activité hypoglycémiant des dérivés de l'invention a été recherchée sur des rats mâles Witsar d'environ 250 g âgés de trois mois. Un diabète expérimental est obtenu par injection *iv* d'une faible dose de streptozotocine (35 mg/kg *iv*) dissoute dans un tampon citrate sous anesthésie au chlorhydrate de Kétamine. Ces rats sont appelés "STZ", ils sont caractérisés par une légère hyperglycémie basale, une nette intolérance au glucose et une franche altération de la sécrétion d'insuline.

L'homéostasie a été évaluée par un test de tolérance au glucose, réalisée deux semaines après injection de streptozotocine.

Enfin l'activité hypoglycémiant a été évalué sur des rats "Zucker". Les rats "Zucker fatty" fa/fa sont apparus à la suite d'une mutation spontanée dans la souche 13 M (Zucker & Zucker, 1961), et sont génétiquement insulinorésistants et obèses.

Leur obésité est observable dès l'âge de quatre semaines, elle s'accompagne donc d'insulinorésistance, d'une hyperinsulinémie, et d'une hyperlipidémie. Ce modèle est prédictifs des états diabétiques présentant des désordres métaboliques associés tel que l'obésité.

L'homéostasie a été évaluée également par un test de tolérance au glucose.

. Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT)

Le glucose est administré *per os* (2g/kg) à des rats vigiles. Les échantillons de sang sont collectés avant et 10, 20, 30, 40, 60, 90 et 120 minutes après l'administration du glucose.



Le produit à tester est administré *per os* 1 heure avant l'OGTT, et les animaux témoins reçoivent le solvant (gomme arabique).

Les composés de l'invention diminuent très significativement la glycémie.

Par exemple, à 10 mg/kg le composé de l'Exemple 6 diminue la glycémie de 13 %, 18 % et
5 14 % sur les rats Wistar non diabétique, sur les rats Wistar STZ et sur les rats Zucker respectivement.

EXAMPLE B : Activité hypolipémiante

Les produits de l'invention ont été testés *in vivo* chez la souris obèse ob/ob, utilisé comme modèle d'insulinorésistance associée à l'obésité. A titre d'exemple, le composé de
10 l'Exemple 6 baisse significativement les triglycérides (après administration chronique par voie orale à la dose de 30 mg/kg/jour pendant 4 jours) de 32 % (animaux traités avec le composé de l'Exemple 6 vs. animaux non traités).

Dans ce modèle, les composés de l'invention se sont donc révélés être aussi de puissants hypolipémiants.

15 **EXAMPLE C : Détermination de l'affinité pour les sites de recapture de la sérotonine chez le rat**

L'affinité des composés de l'invention a été déterminée par des expériences de compétition avec le [³H]-paroxetine. Les membranes sont préparées à partir de cortex frontal de rat et incubées en triple avec 0.25 nM de [³H]-paroxetine et le ligand froid dans un volume final de 0.4 ml, pendant 2 heures à 25°C. Le tampon d'incubation contient 50 mM de TRIS-HCl (pH 7,4), 120 mM de NaCl et 5 mM de KCl. La fixation non-spécifique est déterminée avec 10 µM de citalopram. A la fin de l'incubation, le milieu est filtré au travers de filtres et lavés trois fois avec 5 ml de tampon refroidit. La radioactivité retenue sur les filtres est déterminée par comptage du liquide de scintillation. Les isothermes de binding sont analysées par régression non-linéaire pour déterminer les valeurs d'IC₅₀.

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une plus faible affinité pour les sites de recapture de la sérotonine que ceux de l'art antérieur, et donc une diminution de la toxicité centrale confirmée par le test d'Irwin (voir Exemple D).

5 A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 3 possède une IC₅₀ de 2.10⁻⁶ M, supérieure à celle de l'art antérieur (EP 846688) : du 2-[cyclohexyl(phényl)méthyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole (1,5.10⁻⁷ M).

EXEMPLE D : Etude de toxicité aigüe – Test d'Irwin

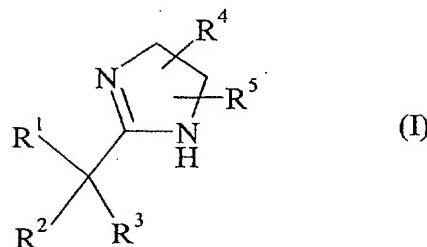
Trois rats par dose sont traités *per os* avec un des composés de l'invention (dispersé dans 0,5 % de carboxyméthylcellulose dans l'eau distillée) et sont observés à des intervalles de 10 temps réguliers après 24 heures. La présence ou l'absence des symptômes sont enregistrés : mortalité, sédation, excitation, agressivité, forme de la queue, convulsions, douleurs, tremblements, exophtalmie, salivation, piloérection, défécation, peur, etc, suivant les critères décrits par Irwin (Psychopharmacologia, 1968, 13, 222). Ce test permet une évaluation de la toxicité et de l'effet sur le comportement.

15 Il apparaît que les composés de l'invention, d'après l'index thérapeutique (rapport de la dose minimale active sur la dose d'apparition des signes au niveau du système nerveux central), sont moins toxiques que ceux de l'art antérieur.

EXEMPLE E : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

20	Composé de l'exemple 6.....	10 g
	Hydroxypropylcellulose.....	2 g
	Amidon de blé	10 g
	Lactose	100 g
	Stéarate de magnésium.....	3 g
	Talc.....	3 g

REVENDICATIONS**1. Composés de formule (I) :**

dans laquelle :

- R¹ représente un groupement hétéroaryle éventuellement substitué,
- R² représente un groupement cycloalkyle éventuellement substitué,
- R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- R⁴ et R⁵, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, R¹⁰—C(X)—R¹¹—,

R¹⁰—Y—C(X)—R¹¹—, R¹⁰—C(X)—Y—R¹¹—, R¹⁰—Y—R¹¹— ou
R¹⁰—S(O)_n—R¹¹—,

avec :

- R¹⁰ représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
- R¹¹ représentant une liaison, ou un groupement alkylène, alkénylène ou alkynylène,
- X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR¹² où R¹² représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- Y représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement amino ou alkylamino, et
- n représentant un entier compris inclusivement entre 1 et 2,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifié, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkénylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- 10 - le terme "alkynylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- 15 - le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicycle 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicyclette hydrocarboné comportant de 3 à 10 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations.
- 20 - le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions cycloalkyle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.
- 25
- 30 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifié, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkénylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 doubles liaisons,
- 10 - le terme "alkynylène" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, bivalente, contenant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 triples liaisons,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicycle 1, 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- 15 - le terme cycloalkyle désigne un monocycle ou bicycle hydrocarboné comportant de 3 à 10 atomes de carbone, et éventuellement insaturé par 1 ou 2 insaturations.
- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions cycloalkyle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

-
- 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R^4 et R^5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

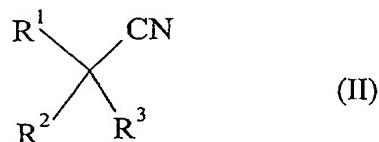
3. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 ou 2 pour lesquels R³ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
5. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels R¹ représente un groupement hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
10. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 4 pour lesquels R² représente un groupement cycloalkyle à 5, 6 ou 7 chaînons, éventuellement substitué par un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
15. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels R¹ représente un groupement hétéroaryle à 5, ou 6 chaînons, éventuellement substitué, R² représente un groupement cyclohexyle ou cycloheptyle éventuellement substitué par un groupement alkyle, R³ représente un atome d'hydrogène, et R⁴ et R⁵, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
20. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1, 2, 5 ou 6 pour lesquels le groupement alkyle représente un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
25. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 7 qui est le 2-[cyclohexyl(3-thienyl)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole, ses énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.



3. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 ou 2 pour lesquels R³ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 4. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels R¹ représente un groupement hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons, éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 5. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 4 pour lesquels R² représente un groupement cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle, éventuellement substitué par un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 6. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels R¹ représente un groupement hétéroaryle à 5, ou 6 chaînons, éventuellement substitué, R² représente un groupement cyclohexyle ou cycloheptyle éventuellement substitué par un groupement alkyle, R³ représente un atome d'hydrogène, et R⁴ et R⁵, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 7. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1, 2, 5 ou 6 pour lesquels le groupement alkyle représente un groupement méthyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

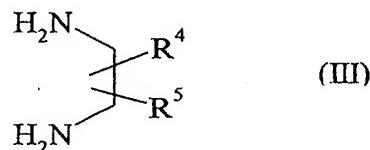
- 25 8. Composé de formule (I) selon une quelconque des revendications 1 à 7 qui est le 2-[cyclohexyl(3-thiènyle)méthyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazole, ses énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la formule (I),

- 5 composés de formule (II) qui se condensent à la diamine (III) :



dans laquelle R^4 et R^5 sont tels que définis dans la formule (I)

pour conduire en présence de catalyseur approprié aux composés de formule (I),

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 10 10. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé

15 selon une quelconque des revendications 1 à 8, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

- 20 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 contenant au moins un principe

actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type II non insulinodépendant, l'obésité, le diabète de type I, l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et leurs complications cardiovasculaires.



12. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type I, II et ses complications cardiovasculaires.

13. Compositions pharmaceutique selon la revendication 10 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type I et II.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .1.. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W/260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	70097																																																			
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02131974																																																			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de l'imidazoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.																																																				
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE																																																				
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).																																																				
<table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">RAULT</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Sylvain</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>Route de Saint-Pierre sur Dives</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>14370 MOULT (France)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td>KOPP</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Marina</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>33, rue Saint Martin</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>14400 BAYEUX (France)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td>LANCELOT</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Jean-Charles</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>Tour en Bessin RN 13</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>14400 LE BOURG (France)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="2">DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 23 octobre 2002</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">François RIVIERE, Ingénieur Brevets</td> </tr> </table>		Nom	RAULT		Prénoms	Sylvain		Adresse	Rue	Route de Saint-Pierre sur Dives		Code postal et ville	14370 MOULT (France)	Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			Nom		KOPP	Prénoms		Marina	Adresse	Rue	33, rue Saint Martin		Code postal et ville	14400 BAYEUX (France)	Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			Nom		LANCELOT	Prénoms		Jean-Charles	Adresse	Rue	Tour en Bessin RN 13		Code postal et ville	14400 LE BOURG (France)	Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 23 octobre 2002			François RIVIERE, Ingénieur Brevets		
Nom	RAULT																																																			
Prénoms	Sylvain																																																			
Adresse	Rue	Route de Saint-Pierre sur Dives																																																		
	Code postal et ville	14370 MOULT (France)																																																		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>																																																				
Nom		KOPP																																																		
Prénoms		Marina																																																		
Adresse	Rue	33, rue Saint Martin																																																		
	Code postal et ville	14400 BAYEUX (France)																																																		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>																																																				
Nom		LANCELOT																																																		
Prénoms		Jean-Charles																																																		
Adresse	Rue	Tour en Bessin RN 13																																																		
	Code postal et ville	14400 LE BOURG (France)																																																		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>																																																				
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 23 octobre 2002																																																				
François RIVIERE, Ingénieur Brevets																																																				



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2 . / 3 ..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	70097		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02 13194		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de l'imidazoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		LEMAITRE	
Prénoms		Stéphane	
Adresse	Rue	29, rue des Bruyères	
	Code postal et ville	27220	BOIS LE ROY (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom		CAIGNARD	
Prénoms		Daniel-Henri	
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom		BIZOT-ESPIARD	
Prénoms		Jean-Guy	
Adresse	Rue	2, rue de la Convention	
	Code postal et ville	75015	PARIS
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 23 octobre 2002			
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3.. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	70097																																																
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	Q13194																																																
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de l'imidazoline, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.																																																	
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE																																																	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).																																																	
<table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">RENARD</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Pierre</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>3, avenue du Parc</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>78150 LE CHESNAY (France)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Nom</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Prénoms</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Nom</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Prénoms</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE <i>(Nom et qualité du signataire)</i> Le 23 octobre 2002 </td> </tr> <tr> <td colspan="3">François RIVIERE, Ingénieur Brevets</td> </tr> </table>		Nom	RENARD		Prénoms	Pierre		Adresse	Rue	3, avenue du Parc	Code postal et ville	78150 LE CHESNAY (France)	Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)			Nom			Prénoms			Adresse	Rue		Code postal et ville		Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)			Nom			Prénoms			Adresse	Rue		Code postal et ville		Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)			DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE <i>(Nom et qualité du signataire)</i> Le 23 octobre 2002			François RIVIERE, Ingénieur Brevets		
Nom	RENARD																																																
Prénoms	Pierre																																																
Adresse	Rue	3, avenue du Parc																																															
	Code postal et ville	78150 LE CHESNAY (France)																																															
Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)																																																	
Nom																																																	
Prénoms																																																	
Adresse	Rue																																																
	Code postal et ville																																																
Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)																																																	
Nom																																																	
Prénoms																																																	
Adresse	Rue																																																
	Code postal et ville																																																
Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)																																																	
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE <i>(Nom et qualité du signataire)</i> Le 23 octobre 2002																																																	
François RIVIERE, Ingénieur Brevets																																																	

